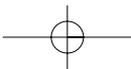
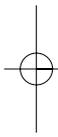
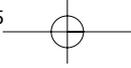


SIMPOSIO
**LUCI ED OMBRE NELLA
PREVENZIONE DELL'INFARTO**

Ci sono nuove acquisizioni sulla genesi dell'infarto? <i>Filippo Crea, Roma</i>	187
Infarto senza fattori di rischio: un'associazione tutt'altro che rara <i>Giuseppe Di Pasquale, Bologna</i>	195
Le recidive infartuali si riducono: ruolo di statine, aspirina e nuovi tienopiridinici <i>Claudio cavallini, Perugia</i>	207
Il progetto outliers opposites <i>Attilio Maseri, Firenze</i>	217



CI SONO NUOVE ACQUISIZIONI SULLA GENESI DELL'INFARTO?

G. A. Sgueglia*^o, F. Crea*

* Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
^o UOC Emodinamica e Cardiologia Interventistica,
Ospedale S. Maria Goretti, Latina.

È attualmente ben radicato nella comunità scientifica il concetto che nella grande maggioranza dei casi l'infarto miocardico acuto sia causato da un trombo piastrinico occludente il lume coronarico e formatosi improvvisamente sulla superficie di una placca aterosclerotica danneggiata.

Sebbene sia stato lungamente dibattuto nel secolo scorso, questo costrutto ha radici lontane. Nel 1844, mentre assisteva ad una rappresentazione al Teatro Reale di Copenhagen, moriva improvvisamente il grande scultore neoclassico danese Erbel Thorvaldsen. L'autopsia particolarmente minuziosa documentava, per la prima volta, la rottura di una placca coronarica ¹. Nel 1912, la trombosi coronarica veniva ragionevolmente proposta come la causa principale dell'infarto miocardico da James Herrick, un medico di Chicago noto principalmente per la scoperta dell'anemia falciforme ². Tuttavia, fino agli anni settanta, il ruolo della trombosi coronarica non si era ancora affermato universalmente, e l'infarto miocardico era considerato da molti la conseguenza del mero aggravamento di una stenosi coronarica dovuta alla crescita di una placca aterosclerotica ³. Il ruolo determinante della trombosi nell'infarto miocardico veniva stabilito definitivamente nel 1980 in seguito alla dimostrazione angiografica da parte di Marcus De Wood della presenza di trombo all'interno della coronaria responsabile dell'infarto ⁴ e dai successivi risultati delle prime esperienze di riperfusione miocardica mediante somministrazione di un agente trombolitico negli studi GISSI e ISIS-2 ^{5,6}.

Diversi studi angiografici stabilirono successivamente la frequente assenza di stenosi critiche nell'arteria responsabile dell'infarto ⁷ e nel 1989, James Muller coniò l'espressione *placca vulnerabile* per identificare quelle lesioni non emodinamicamente significative ma tuttavia a rischio di un'alterazione improvvisa in grado di provocare l'infarto miocardico ⁸. A metà degli anni novanta Erling Falk e Michael Davis consolidarono il concetto di rottura di placca come substrato morfologico della sua destabilizzazione ^{9,10}.

Morfologia della placca instabile

Da un punto di vista anatomopatologico, la rottura della placca identifica una soluzione di continuità del cappuccio fibroso sottile di un ateroma con core necrotico e l'esposizione del suo contenuto fortemente trombogenico al sangue circolante. Generalmente la rottura interessa la zona di transizione tra la parete normale del vaso e il cappuccio fibroso (la cosiddetta spalla della placca). È stato inoltre riscontrato che nel 95% dei casi lo spessore del cappuccio fibroso in prossimità del sito di rottura è inferiore a 65 μm ¹¹. Questo dato morfologico identifica un tipo di lesione noto come fibro-ateroma con cappuccio sottile e talora chiamato placca vulnerabile quale surrogato di lesione a più alto rischio di rottura.

La struttura e la composizione dell'ateroma variano in modo dinamico. Il cappuccio fibroso è soggetto a un rimodellamento continuo che rende la placca suscettibile di alterazioni improvvise. Il collagene rappresenta il principale componente strutturale del cappuccio fibroso. L'equilibrio tra la sintesi e la degradazione del collagene contribuisce in maniera importante alla resistenza e alla stabilità della placca. Nelle placche aterosclerotiche il collagene è prodotto principalmente dalle cellule muscolari lisce, mentre il suo turnover è regolato dalle metalloproteinasi della matrice, enzimi prodotti principalmente dai macrofagi presenti nel cappuccio fibroso. Gli inibitori tissutali delle metalloproteinasi prodotti dalle cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e macrofagi modulano l'attività delle metalloproteinasi.

La rottura della placca e la conseguente formazione di trombo nel lume coronarico sono fenomeni comuni e ripetitivi che per lo più rimangono clinicamente silenti, pur rappresentando un importante meccanismo di crescita delle lesioni aterosclerotiche¹².

Tuttavia in quasi la metà dei casi, e in proporzione maggiore nelle donne in età fertile¹², la trombosi coronarica non è associata a rottura della placca bensì a una sua erosione, ovvero un danno superficiale che non determina soluzione di continuità del cappuccio fibroso¹³.

Mentre sono bene definite le caratteristiche ultrastrutturali della placca responsabile dell'infarto miocardico acuto, più complessi appaiono i meccanismi alla base della sua destabilizzazione.

Infiammazione e instabilità di placca

Nella prima metà degli anni novanta fu dimostrata l'esistenza di un processo infiammatorio acuto nel cappuccio fibroso in corrispondenza del sito di rottura della placca¹⁴.

Parallelamente studi clinici hanno messo in luce l'importante ruolo dell'infiammazione sistemica nelle sindromi coronariche acute^{15,16}. In più di 15 anni di ricerca, numerose evidenze hanno incrementato notevolmente la comprensione dei processi infiammatori estremamente complessi coinvolti nella patologia aterosclerotica, discriminando il ruolo specifico dell'immunità innata e adattativa¹⁷.

Nella biologia degli organismi viventi l'immunità innata costituisce il primo baluardo, aspecifico, alla diffusione delle infezioni. Il suo compito è di attuare un contenimento rapido e transitorio dei microrganismi patogeni. In uno

studio sull'attività della telomerasi dei neutrofili (un enzima ad azione anti-apoptica) in pazienti con cardiopatia ischemica, l'attività enzimatica risultava maggiore nelle placche dei pazienti instabili, in particolare se l'intervallo di tempo dall'esordio dei sintomi risultava breve¹⁸, a dimostrazione del carattere precoce e fugace dei meccanismi innati nell'instabilità di placca. In quest'ambito, un'importante area di sviluppo riguarda il ruolo dei recettori di riconoscimento innati quali i recettori Toll-like. Si tratta di recettori deputati all'identificazione di un ristretto numero di strutture molecolari presenti nei microrganismi patogeni. Numerose evidenze suggeriscono che siano questi recettori ad attivare i meccanismi immuni nella patologia aterosclerotica¹⁹.

In natura, l'immunità adattativa costituisce la difesa fine contro le infezioni ed entra in gioco dopo la maturazione di meccanismi specifici. Importanti acquisizioni in quest'ambito hanno cambiato profondamente la comprensione delle sindromi coronariche acute. Diversi studi hanno messo in luce una rilevante alterazione del repertorio dei linfociti T. In particolare, sono aumentate particolari cellule CD4⁺ che, in seguito a stimolazione antigenica prolungata, in presenza di elevate quantità di fattore di necrosi tumorale alfa, non esprimono più la molecola di superficie CD28, la cui azione costimolatoria gioca un ruolo critico nel determinare l'evoluzione del linfocita T in seguito al riconoscimento dell'antigene^{20,21}. Queste cellule sono le principali produttrici di interferon-gamma nei pazienti con sindrome coronarica acuta²⁰ e una delle loro funzioni più importanti è l'attivazione dei macrofagi e dei monociti²². Inoltre producono importanti quantità di molecole citotossiche, cui sono particolarmente sensibili le cellule endoteliali²³. Molecole endogene espresse in condizioni di stress, quali le proteine dello shock termico, sono state identificate all'origine dell'espansione clonale di questa popolazione cellulare²⁴ che presenta un'associazione significativa con la ricorrenza di eventi ischemici acuti²⁵. La comprensione di questi meccanismi offre affascinanti prospettive terapeutiche. In un recente studio in vitro la percentuale di cellule CD4⁺ CD28^{null} si riduceva proporzionalmente alla dose dell'inibitore selettivo del fattore di necrosi tumorale-alfa infliximab²⁶ mentre in uno studio clinico retrospettivo la percentuale di cellule CD4⁺ CD28^{null} risultava significativamente più bassa in pazienti con angina instabile trattati con statine prima del ricovero²⁷. Un riflesso clinico è costituito dal vantaggio prognostico conferito dal trattamento con statine ad alto dosaggio nei pazienti con sindrome coronarica acuta²⁸.

L'immunità acquisita è quanto mai complessa nella sua regolazione e contempla, tra l'altro, il ruolo di un tipo particolare di cellula CD4⁺ CD25⁺ chiamato "linfocita T regolatore", la cui funzione è l'attenuazione dei meccanismi autoimmuni sostenuti dalle cellule CD4⁺ CD28^{null}²⁹. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta è stata osservata una riduzione percentuale e una compromissione funzionale di queste cellule³⁰ mentre del tutto recentemente è stata dimostrata la possibilità di una loro espansione in uno studio ex vivo³¹.

Cause non infiammatorie dell'instabilità di placca

Anche se è forte la tentazione di spiegare la trombosi coronarica sempre e solo con l'infiammazione, quest'ultima non può essere chiamata in causa in tutti i casi di destabilizzazione di placca. In effetti, circa il 50% dei pazienti con infarto miocardico, all'esordio presentano valori di proteina C reattiva molto bassi.

In questi pazienti la destabilizzazione della placca aterosclerotica non può che dipendere da altri fattori scatenanti. Studi autoptici hanno dimostrato che la rottura di placca è più frequentemente presente in uomini deceduti per morte improvvisa durante uno sforzo fisico rispetto a quelli deceduti a riposo³². L'esercizio fisico comporta, attraverso un incremento del tono adrenergico, un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e di conseguenza un aumento dello stress meccanico a livello della placca aterosclerotica, anche a causa della vasocostrizione. L'incremento del tono adrenergico si accompagna inoltre ad un aumento della reattività piastrinica e dell'attività coagulativa del sangue.

L'attivazione adrenergica è il verosimile meccanismo attraverso il quale agiscono altri stressor quali la tensione emotiva³³, il freddo³⁴ o particolari momenti della giornata o della settimana che coincidono con la ripresa dello stato di attività³⁵.

Altre condizioni quali l'inquinamento atmosferico³⁶ e il fumo di sigaretta³⁷ modificano essenzialmente l'equilibrio coagulativo. L'insieme di questi meccanismi scatenanti può variamente combinarsi per esercitare un'azione sinergica³⁸ e trasformare una rottura di placca potenzialmente benigna¹² in un infarto miocardico acuto.

Inoltre, dati recenti suggeriscono che un'altra causa non infiammatoria d'instabilità coronarica potrebbe essere rappresentata dalla cristallizzazione del colesterolo, che è associata alla formazione ed espansione di veri e propri "aghi" di esteri di colesterolo che hanno la potenzialità di perforare il cappuccio fibroso. I fattori che determinano la formazione di questi aghi non sono di natura infiammatoria ma fisico-chimica e sono rappresentati principalmente da temperatura, pH e concentrazione di colesterolo³⁹.

Uno studio recentissimo conferma che non tutti i trombi coronarici nascono uguali e che il ruolo dell'infiammazione è probabilmente più importante nelle sindromi coronariche acute causate da erosione che in quelle causate da fissurazione. Nella parte clinica di questo studio i livelli sistemici di mieloperossidasi sono risultati più di tre volte superiori nei pazienti con evidenza di erosione di placca alla tomografia a coerenza ottica rispetto a quelli con quadro di rottura di placca. Nella seconda parte dello studio condotto su campioni autoptici appartenenti ad un'altra popolazione, le cellule positive per mieloperossidasi erano marcatamente più presenti nei trombi sovrapposti a placche erose rispetto a quelli sovrapposti a placche ulcerate⁴⁰.

La disfunzione del microcircolo

Nel 10-30% dei pazienti con sindrome coronarica acuta le arterie coronarie appaiono angiograficamente normali⁴¹. In questi pazienti la causa probabile d'instabilità è un'alterazione funzionale, piuttosto che organica, dei rami epicardici (come nel caso dell'angina vasospastica) e/o del microcircolo coronarico. In accordo con queste considerazioni, un studio recente ha dimostrato che un'intensa vasocostrizione del microcircolo coronarico è responsabile della sindrome di Takotsubo⁴².

Inoltre, un'elevata percentuale dei pazienti con infarto miocardico acuto presenta il fenomeno del no-reflow, ossia la mancanza di effettiva riperfusione miocardica nonostante l'efficace riapertura del vaso colpevole⁴³.

La microembolizzazione del trombo presente nell'arteria epicardica è una

spiegazione tra le più pragmatiche della compromissione microvascolare ⁴⁴. Tuttavia, accanto all'ostruzione meccanica del microcircolo, esiste anche una sua compromissione funzionale. I microemboli trombotici e la placca instabile sono inoltre fonte di sostanze bioattive ad azione vasocostrittrice ⁴⁵. Infine, sia l'ischemia che la riperfusione contribuiscono alla disfunzione microvascolare ^{46,47}. I meccanismi descritti identificano una disfunzione microvascolare secondaria alla trombosi coronarica. Sulla base di osservazioni indicative di una compromissione indipendente del microcircolo coronarico nelle sindromi coronariche acute, Lerman e Gersh hanno proposto l'esistenza di una disfunzione microvascolare primaria ⁴⁸. Secondo questa ipotesi un'alterazione pre-esistente del microcircolo interverrebbe nello sviluppo delle sindromi coronariche acute attraverso una riduzione del flusso coronarico, con aumento dello stress di parete nei vasi epicardici, peggioramento della funzione endoteliale e potenziamento della formazione del trombo. Secondo questa ipotesi, la trombosi coronarica non sarebbe la causa principale dell'infarto miocardico ma una conseguenza della riduzione di flusso e dell'ischemia miocardica. Un percorso scientifico che, come la scala di Escher, riporta al punto di partenza.

Conclusioni

La trombosi coronarica riveste un ruolo centrale nella patogenesi dell'infarto miocardico acuto. I fenomeni che portano alla sua formazione sono tuttavia diversi. In alcuni pazienti la causa scatenante è rappresentata dall'infiammazione, in altri da fattori biomeccanici mentre in altri ancora dalla disfunzione del microcircolo coronarico (Figura 1). Negli anni recenti, gli importanti progressi avvenuti nella comprensione dei meccanismi alla base di questi fenomeni, lasciano intravedere importanti prospettive terapeutiche. L'identificazione delle loro cause è tuttavia ancora limitata e rappresenta la sfida futura.

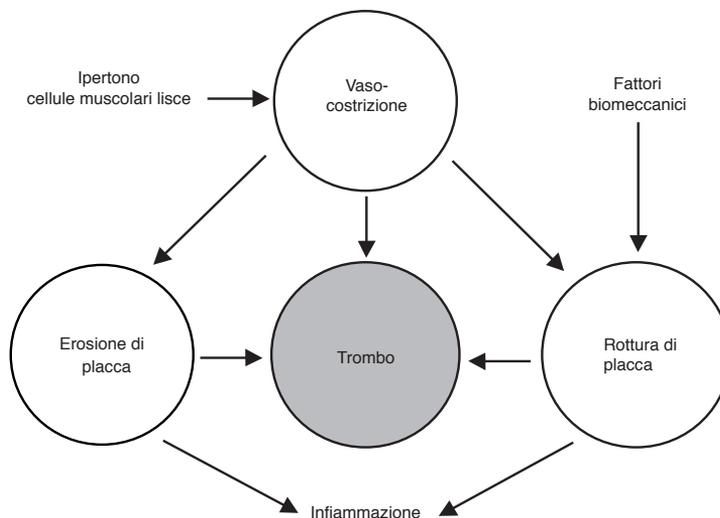


Fig. 1. Classificazione patogenetica delle sindromi coronariche acute.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R.* Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1282-92
- 2) *Herrick JB.* Clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *JAMA* 1912; 59:2015
- 3) *Roberts WC, Buja LM.* The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972; 52:425-43
- 4) *DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902
- 5) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1:397-402
- 6) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2:349-60
- 7) *Hackett D, Davies G, Maseri A.* Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9:1317-23
- 8) *Muller JE, Toftler GH, Stone PH.* Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79:733-43
- 9) *Falk E, Shah PK, Fuster V.* Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71
- 10) *Davies MJ.* Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013-20
- 11) *Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R.* Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-82
- 12) *Mann J, Davies MJ.* Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82:265-8
- 13) *Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75
- 14) *van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK.* Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44
- 15) *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid α protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24
- 16) *Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tommasi M, Rebuzzi AG, Maseri A.* Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:611-6
- 17) *Libby P, Ridker PM, Hansson GK.* Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2129-38
- 18) *Narducci ML, Grasselli A, Biasucci LM, Farsetti A, Mule A, Liuzzo G, La Torre G, Niccoli G, Mongiardo R, Pontecorvi A, Crea F.* High telomerase activity in neutrophils from unstable coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2369-74
- 19) *Frantz S, Ertl G, Bauersachs J.* Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:444-54
- 20) *Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, Weyand CM.* Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-9

- 21) Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, Weyand CM. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101:2883-8
- 22) Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL, Frye RL, Holmes DR, Goronzy JJ, Weyand CM. Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina. *Circulation* 2001; 103:1509-14
- 23) Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105:570-5
- 24) Zal B, Kaski JC, Arno G, Akiyu JP, Xu Q, Cole D, Whelan M, Russell N, Madrigal JA, Dodi IA, Baboonian C. Heat-shock protein 60-reactive CD4⁺ CD28^{null} T cells in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109:1230-5
- 25) Liuzzo G, Biasucci LM, Trotta G, Brugaletta S, Pinnelli M, Digianuario G, Rizzello V, Rebuzzi AG, Rumi C, Maseri A, Crea F. Unusual CD4⁺ CD28^{null} T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1450-8
- 26) Rizzello V, Liuzzo G, Brugaletta S, Rebuzzi A, Biasucci LM, Crea F. Modulation of CD4⁺ CD28^{null} T lymphocytes by tumor necrosis factor-alpha blockade in patients with unstable angina. *Circulation* 2006; 113:2272-7
- 27) Brugaletta S, Biasucci LM, Pinnelli M, Biondi-Zoccai G, Di Giannuario G, Trotta G, Liuzzo G, Crea F. Novel anti-inflammatory effect of statins: reduction of CD4⁺ CD28^{null} T lymphocyte frequency in patients with unstable angina. *Heart* 2006; 92:249-50
- 28) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeiffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504
- 29) Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:531-62
- 30) Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006; 27:2530-7
- 31) Putnam AL, Brusko TM, Lee MR, Liu W, Szot GL, Ghosh T, Atkinson MA, Bluestone JA. Expansion of human regulatory T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:652-62
- 32) Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 281:921-6
- 33) Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 334:413-9
- 34) Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. *Heart* 2009; 95:1760-9
- 35) Gneocchi-Ruscione T, Piccaluga E, Guzzetti S, Contini M, Montano N, Nicolis E. Morning and Monday: critical periods for the onset of acute myocardial infarction. The GISSI 2 Study experience. *Eur Heart J* 1994; 15:882-7
- 36) Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356:447-58
- 37) Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001; 103:1936-41

- 38) *Newby DE*. Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque. *Heart* 2010; 96:1247-51
- 39) *Vedre A, Pathak DR, Crimp M, Lum C, Koochesfahani M, Abela GS*. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture. *Atherosclerosis* 2009; 203:89-96
- 40) *Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F*. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation* (in press)
- 41) *Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM*. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; 166:1391-5
- 42) *Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio A, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F*. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31:1319-27
- 43) *Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F*. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:281-92
- 44) *Falk E*. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699-708
- 45) *Taylor AJ, Bobik A, Berndt MC, Ramsay D, Jennings G*. Experimental rupture of atherosclerotic lesions increases distal vascular resistance: a limiting factor to the success of infarct angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:153-60
- 46) *Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC*. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80:1846-61
- 47) *Marzilli M, Sambucetti G, Fedele S, L'Abbate A*. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:327-34
- 48) *Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ*. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007; 28:788-97